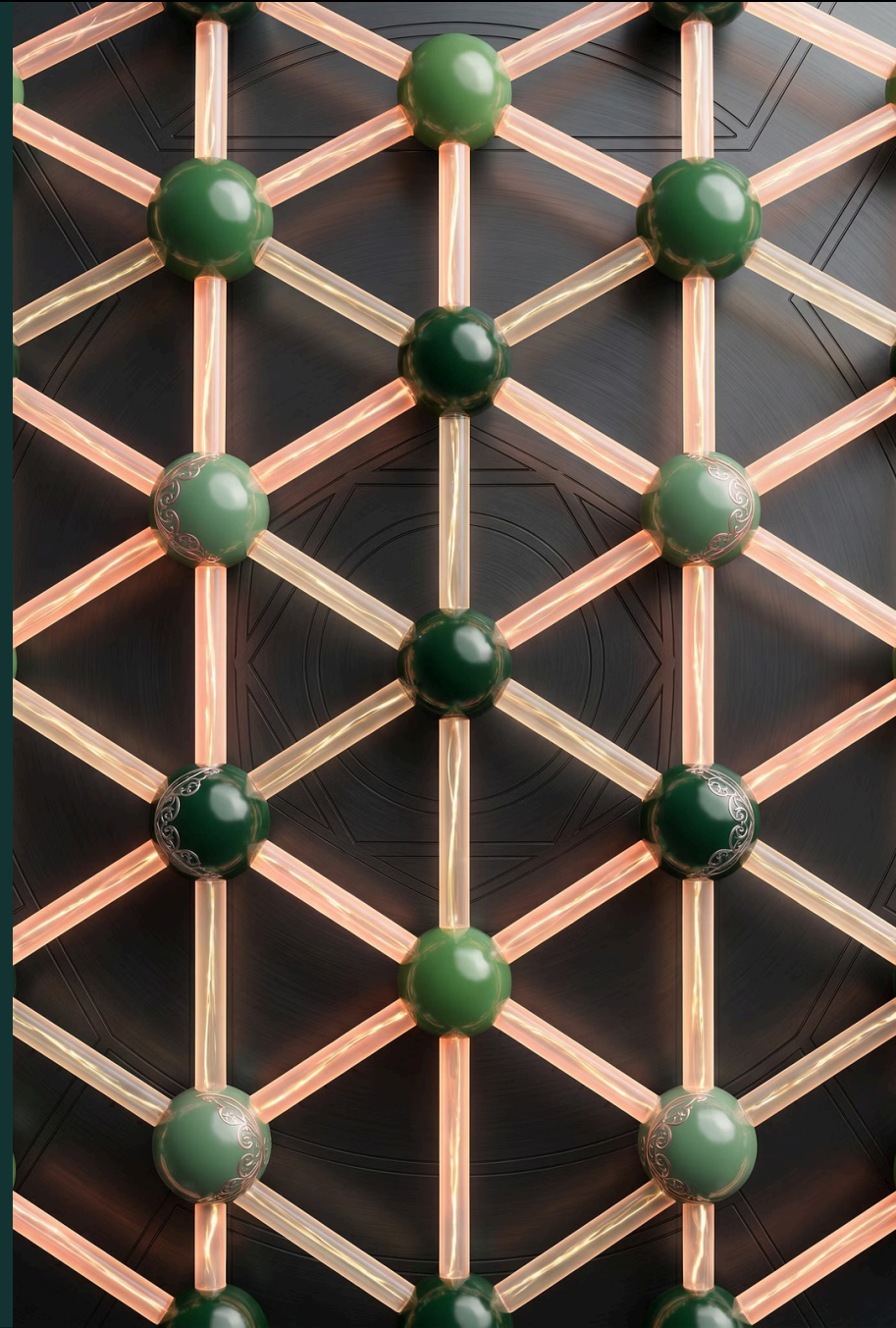
Michael Katılması

Zerrelerin İtaatkâr Hareketleri ve Moleküler İnşanın Geometrisi

Ders Sunumu — *Teradigma*



Kavramsal Giriş: Maddeye Doğru Bakmak

Organik kimyada "sentez" olarak adlandırılan süreç, özünde atomların yeni suretler almasıdır.

Mekanik Bakışın Sınırı

Bu süreçlere yalnızca mekanik bir gözle bakmak, harfleri görüp manayı okuyamamak gibidir.

Atomların Bilgisizliği

Atomlar kördür, sağırdır, ilimsizdir — inşa ettiklerini bilmezler.

İki Soru

Bu reaksiyonları incelerken "nasıl" sorusunun yanı sıra "neye işaret ediyor" sorusu da sorulacaktır.

A Chemical Inquiry, circa 1888

1887

Arthur Michael ve Bir Kanunun Formülizasyonu

1887'de Arthur Michael (1853–1942), dietil malonat ile dietil fumaratın reaksiyonunu inceledi.

1 Özgün Mekanizma

Bu reaksiyonun, halojen katılması veya basit karbonil katılmalarından farklı, kendine has bir mekanizmaya sahip olduğunu ortaya koydu.

2 Keşfin Mahiyeti

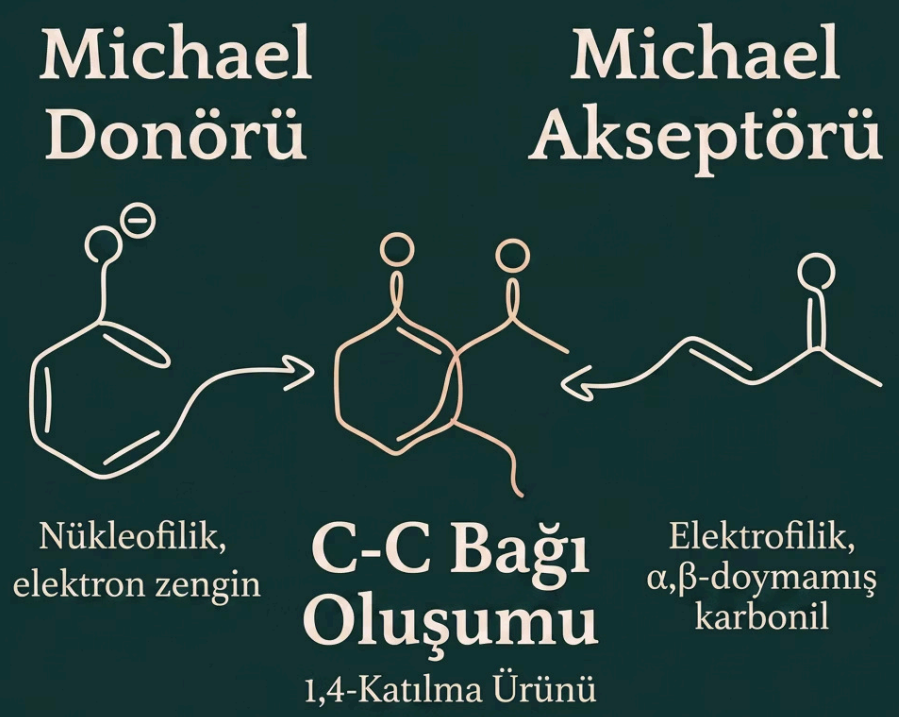
Keşif; var olan, işleyen ve zaten kurulu bir düzenin insan aklı tarafından fark edilmesidir.

3 Akademik Miras

Tufts College ve Harvard'daki çalışmaları, organik sentezin temel taşlarından birini formülize etmiştir.

Reaksiyonun Teknik Tanımı

Michael Katılması: Bir nükleofilin (Michael donörü), bir α,β-doymamış karbonil bileşiğine (Michael akseptörü) 1,4-konumundan katılmasıdır.



Metafor Olarak Donör/Akseptör

"Donör" ve "akseptör" ifadeleri metafordur; gerçekte iradesiz bir elektron yoğunluğu aktarımı söz konusudur.

Reaksiyonun Özü

Reaksiyonun özü: karbon-karbon (C-C) bağı oluşumu — moleküler iskeletin kurulması.

Pratik Önemi

Bu bağ oluşumları sayesinde basit moleküllerden ilaçlar, hormonlar ve polimerler inşa edilir.

Michael Donörü: Hazır Kıta Bekletilen Yapı

Michael donörleri, reaksiyona katılmaya hazırlanmış, elektronca zengin ve asidik α-hidrojen taşıyan bileşiklerdir.

Başlıca Örnekler

Dietil malonat, asetoasetat esterleri, nitroalkanlar, β-keto sülfonlar ve siyanür iyonu.

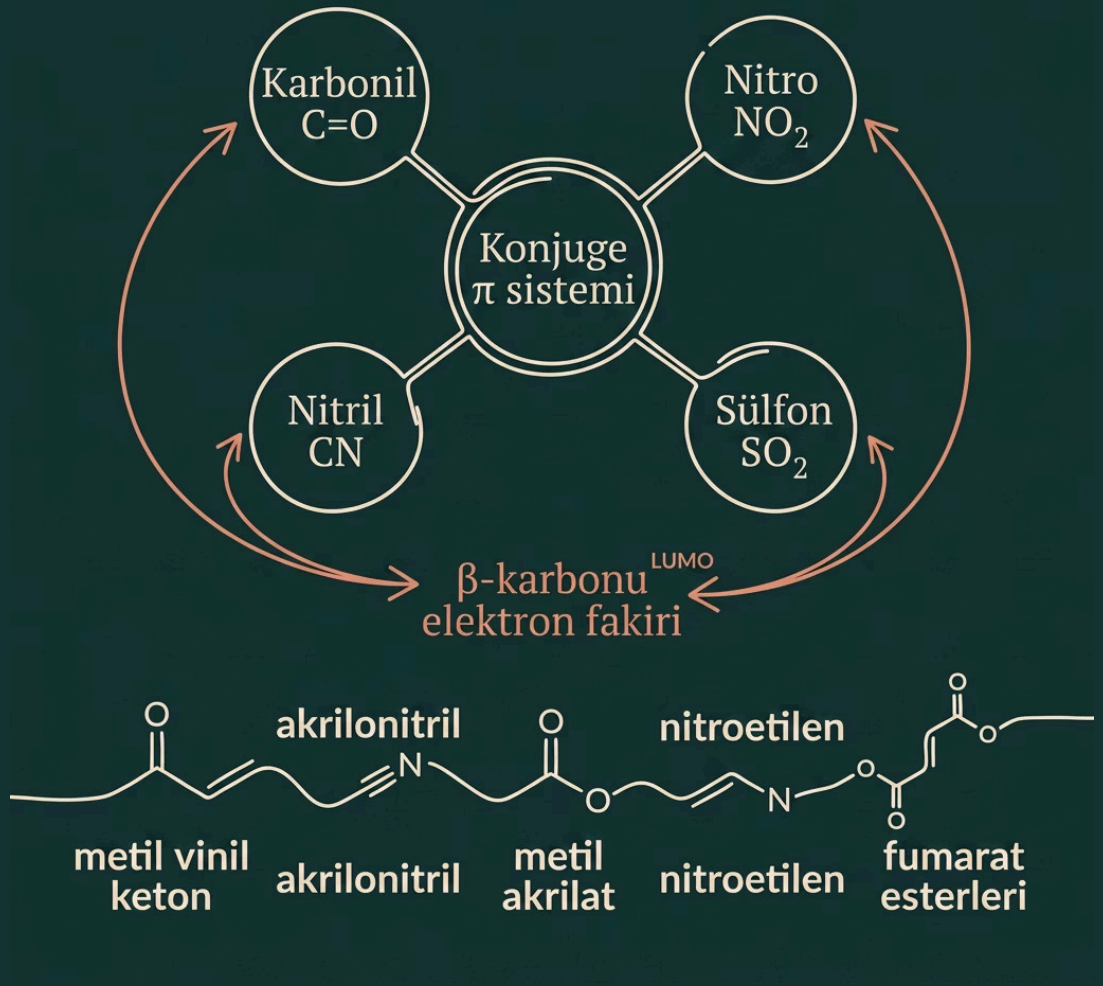
Asidik α-Hidrojen

Komşu elektron çekici gruplar, α-karbonundaki hidrojeni asidik kılar.

Enolat Formu

Bir baz aracılığıyla proton koparıldığında, yüksek enerjili ve reaksiyona girmeye zorlanmış **enolat** formu elde edilir.

Michael Akseptörü: Elektronik Bir Zorunluluk

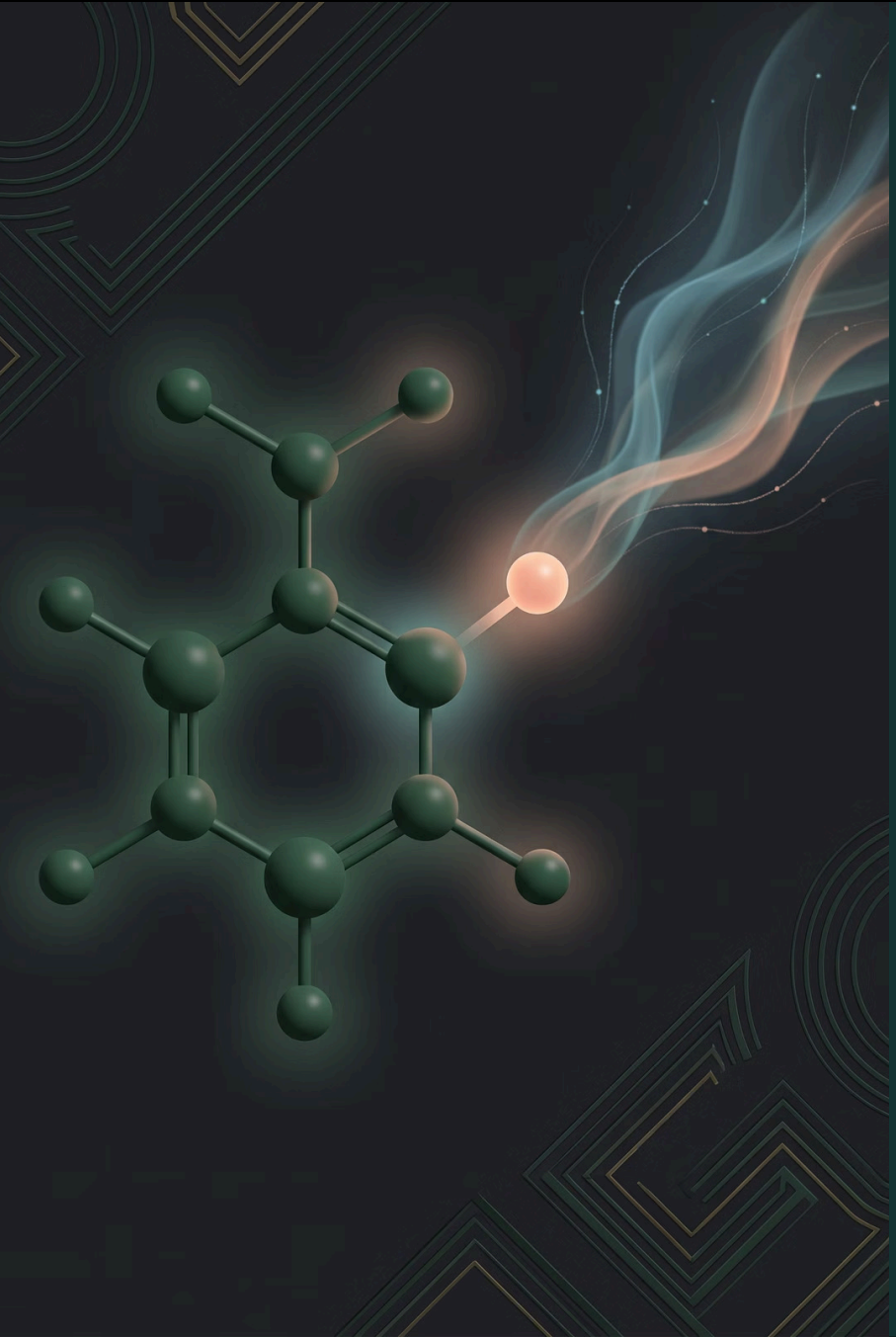


Michael akseptörleri, elektronca fakirleştirilmiş konjuge π sistemi taşıyan bileşiklerdir.

→ Metil vinil keton, akrilonitril, metil akrilat, nitroetilen ve fumarat esterleri tipik örneklerdir.

→ Karbonil (C=O), nitro (–NO_2), nitril (–CN) veya sülfon (–SO_2) grubu, π elektronlarını kendine çekerek β-karbonunu elektron bakımından fakirleştirir.

→ Bu fakirleşme, β-karbonunu dışarıdan gelecek elektron akışına açık hale getirir — bu bir davet değil, elektronik bir zorunluluktur.



Mekanizma — Birinci Sahne: Deprotonasyon

Reaksiyonun başlayabilmesi için donör molekülün aktif (enolat) forma dönüştürülmesi gerekir.

1

Baz Eklenmesi

Ortama eklenen baz, donörün α-karbonuna bağlı asidik hidrojeni koparır.

2

Enolat Anyonu

Geriye kalan enolat anyonu negatif yüklü, yüksek enerjili ve kararsız bir haldedir.

3

Hazır Kıta

Bu "kararsız hal", molekülün yeni bir inşada kullanılmak üzere hazır kıta bekletilmesi olarak okunabilir.

Mekanizma — İkinci Sahne: Nükleofilik Katılma

Enolat Yönelmesi

π Bağının Kırılması

Yeni Enolat

En kritik aşamadır: hazırlanan enolat, akseptörün β-karbonuna yönlendirilir.

1,4-Pozisyonu Seçimi

Enolat, karbonil grubuna (1,2-pozisyonu) değil, çift bağın uç kısmındaki β-karbonuna (1,4-pozisyonu) yönlendirilir.

Elektron Akışı

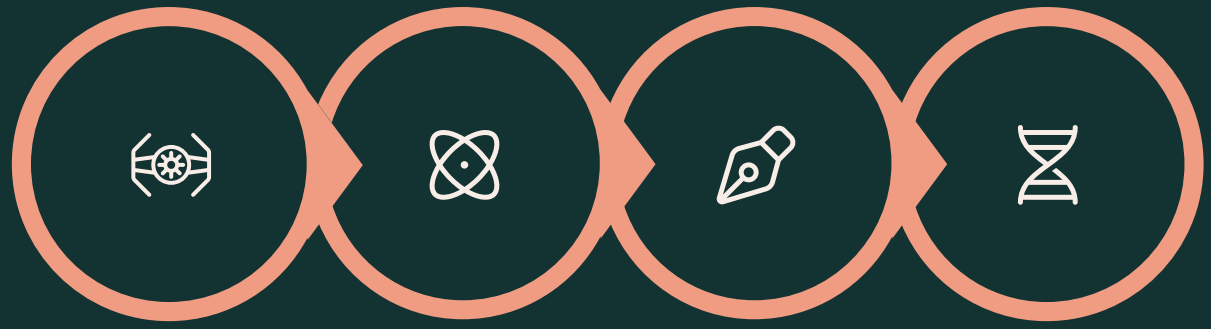
Enolatın elektronları β-karbonundaki elektron boşluğuna (LUMO) akar; C-C π bağı kırılır ve elektronlar oksijene sürüklenerek yeni bir enolat (ara ürün) oluşur.

Orbital Örtüşmesi

Bu birleşme, nükleofilin HOMO'su ile elektrofilin LUMO'su arasındaki orbital örtüşmesiyle (overlap) gerçekleşir.

Mekanizma — Üçüncü Sahne: Protonasyon

Oluşan ara ürün (yeni enolat) yüklü ve kararsızdır; nötrleşmesi gerekir.



Ara ürün

Protonasyon

Tautomerizasyon

1,5-Dikarbonil

Proton Kaynağı

Ortamdaki bir proton kaynağı (çözücü veya konjuge asit), ara ürüne bir hidrojen iyonu vererek onu nötr hale getirir.

Tautomerizasyon

Enol formu tautomerleşerek daha kararlı keto formuna (1,5-dikarbonil bileşiği) dönüşür.

Nihai Bağ

Başlangıçta ayrı duran iki molekül, kopmaz bir C–C tekli bağıyla birbirine bağlanmış, daha kompleks bir bütünün parçası olmuştur.

Molecular Interaction Trajectory - Precise Geometric Analysis

Bürgi-Dunitz Açısı: Görünmez Geometrinin Dili

Reaksiyon yalnızca enerjilerin değil, geometrilerin de bir fonksiyonudur.

107° Trajektörisi

Bir nükleofil konjuge sisteme yaklaşırken rastgele bir açıdan gelemez; yaklaşık 107°'lik Bürgi-Dunitz trajektörisiyle gelmesi zorunludur.

DFT Hesaplamaları

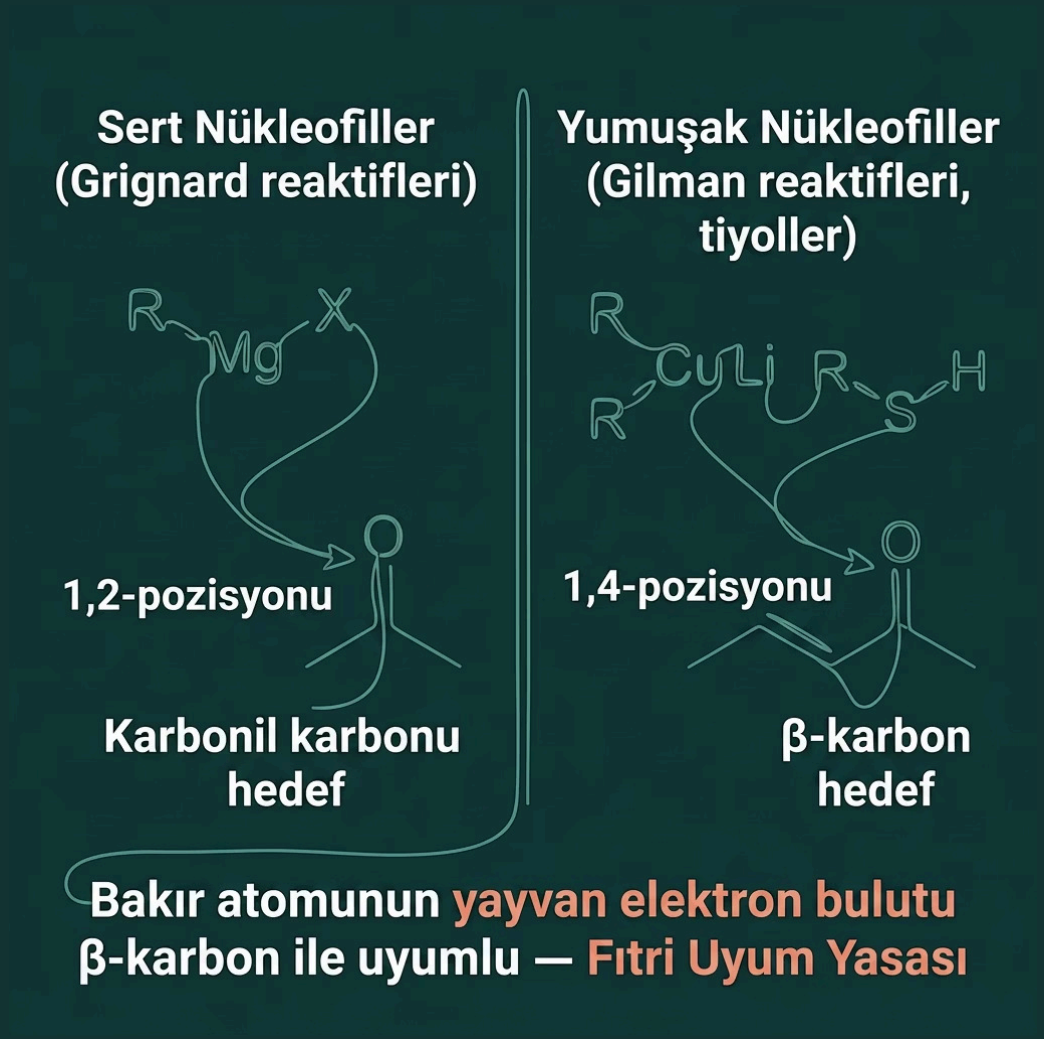
DFT hesaplamaları, optimum etkileşimin 100–110° aralığında gerçekleştiğini göstermektedir.

Düzenleyiciye İşaret

Şuursuz atomların femtosaniyeler içinde uzayda bu hassas açıyı tutturması, bu geometriyi kuran bir düzenleyiciye işaret eder.

HSAB Teorisi ve "Tercih" Yanılgısı

Kimyagerler, nükleofilin 1,2 veya 1,4 konumuna yönelimini açıklamak için Sert-Yumuşak Asit-Baz (HSAB) teorisini geliştirmiştir.



- Sert nükleofiller (Grignard reaktifleri) karbonil karbonunu, yumuşak nükleofiller (Gilman reaktifleri, tiyoller) β-karbonunu tercih eder.
- Ancak bu bir "tercih" veya "sevgi" değildir; elektron bulutlarının polarizabilitesiyle ilgili fiziksel bir yasadır.
- Bakır atomunun yayvan elektron bulutu, benzer polarizabilitedeki β-karbonuyla daha iyi örtüşür — bu "Fıtri Uyum Yasası"dır, irade yasası değil.

Termodinamik Kontrol: 1,4-Katılmasının Enerjisi

Neden reaksiyon 1,4 konumuna yönelir? Yanıt bağ enerjilerinde gizlidir.

1,2-Katılması

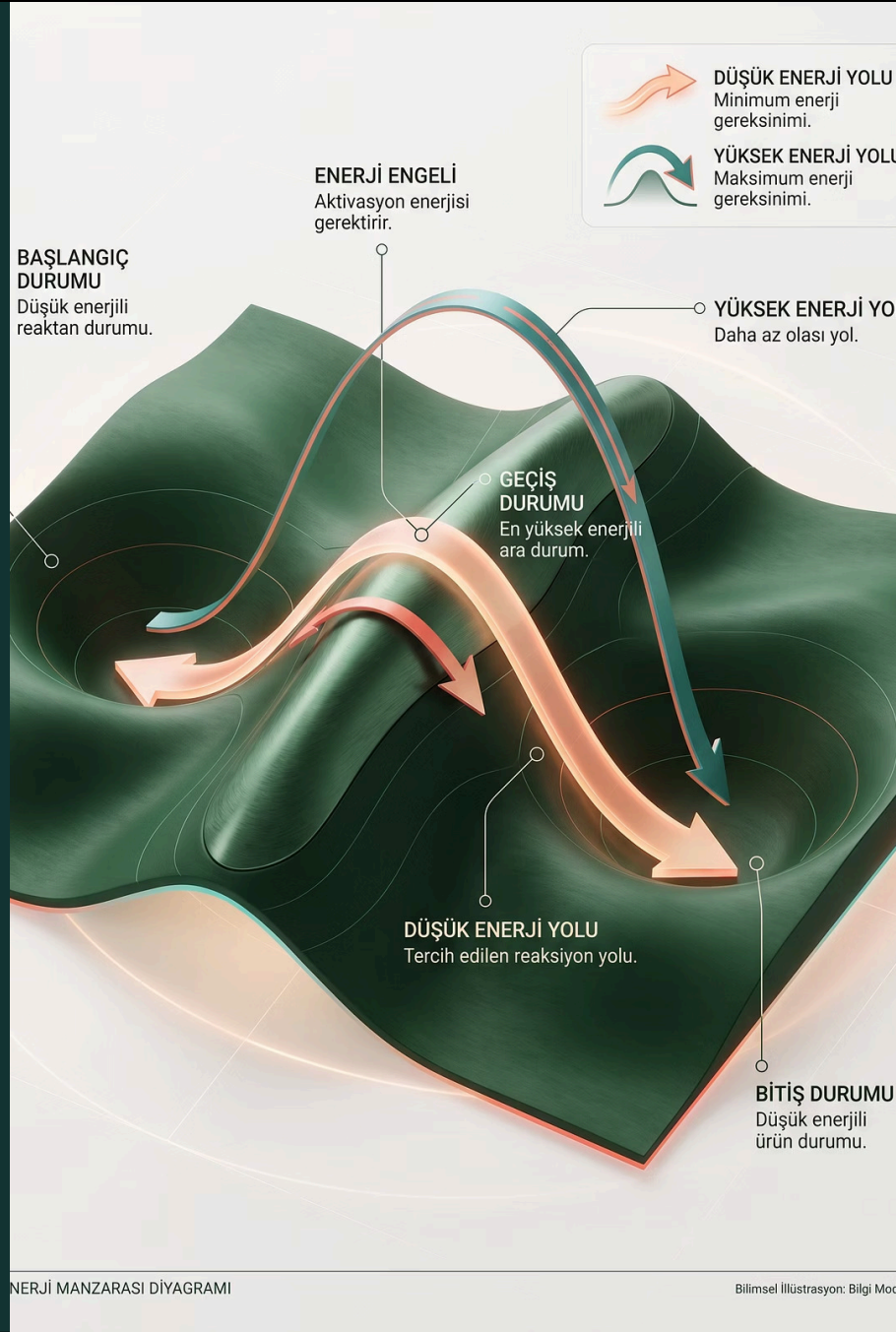
C=O π bağı (~80–90 kcal/mol) kırılır; oluşan ürün görece kararsızdır.

1,4-Katılması

C=C π bağı (~60–65 kcal/mol) kırılır ve yerine çok daha kararlı bir C–C σ bağı (~83 kcal/mol) kurulur.

Ekzotermik Sonuç

Daha zayıf bir bağın kırılıp daha güçlü bir bağın kurulması sistemi ekzotermik kılar; yüksek sıcaklık ve uzun sürede sistem daima Michael ürününe yönlendirilir.



Kinetik Kontrol ve Tersinirlik

Düşük sıcaklıklarda 1,2-ürünü daha hızlı oluşabilir; ancak bu durum geçicidir.

Kinetik Kontrol

Karbonil karbonu, oksijenin elektronegatifliği nedeniyle daha pozitif yüklüdür ve nükleofili Coulomb yasasıyla daha hızlı çeker — bu Kinetik Kontrol'dür.

Tersinirlik

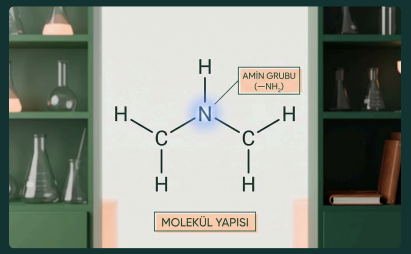
1,2-katılması genellikle tersinirdir; oluşan kararsız ürün zamanla bozulup başlangıç maddelerine döner ve sonunda kararlı Michael ürününe dönüşür.

Retro-Michael

"Retro-Michael" reaksiyonu, biyolojik sistemlerde yanlış kurulan bağların tamir edilmesi veya sinyal iletiminin sonlandırılması için işlevseldir.

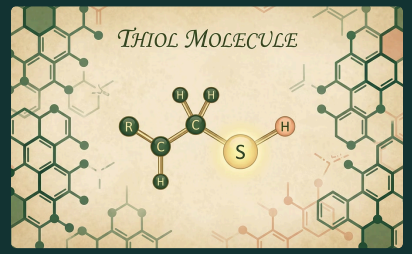
Aza-Michael ve Thia-Michael

Nükleofilin cinsi değiştiğinde reaksiyon ailesi genişler.



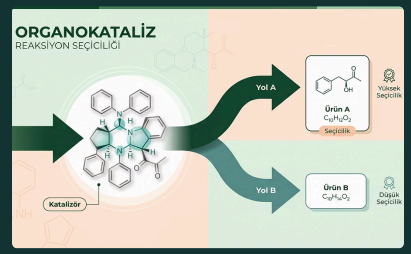
Aza-Michael

Aminlerin (R–NH₂) konjuge sistemlere katılmasıdır; β-amino asit türevlerinin ilaç sentezinde hayati öneme sahiptir.



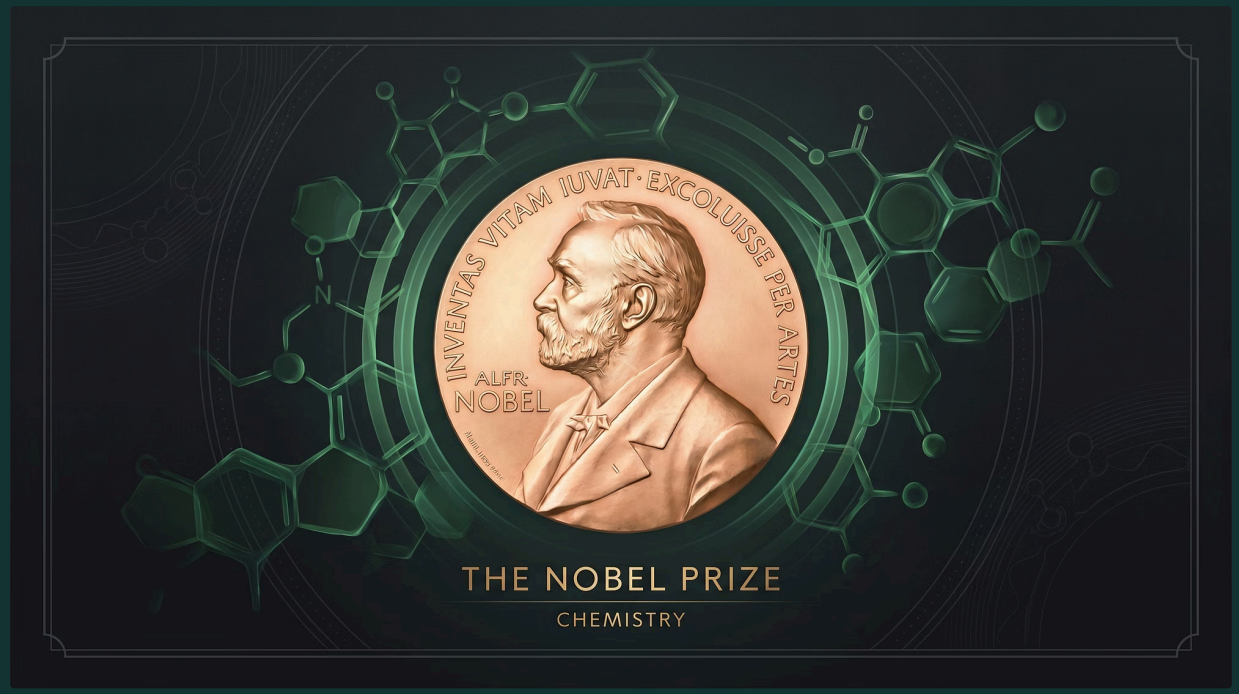
Thia-Michael

Tiyollerin (R–SH) katılmasıdır; "Click Kimyası" sınıfına girer ve biyolojik protein modifikasyonunda ile polimer kimyasında yaygın biçimde uygulanır.



Organokatalizörler

Her iki türevde de organokatalizörler kullanılarak yan reaksiyonlar kontrol altına alınmıştır.



2021 NOBEL KİMYA ÖDÜLÜ

Asimetrik Organokataliz: Metalden Arınış

2021 Nobel Kimya Ödülü'nün (Benjamin List ve David MacMillan) verildiği alan, Michael reaksiyonunda köklü bir dönüşüm sağlamıştır.

- Toksik metaller yerine kiral aminler ve prolin türevleri gibi küçük organik moleküller kullanılarak yalnızca tek bir enantiomerin oluşması sağlanmaktadır.
- Squaramide türevi katalizörler reaktanları çift hidrojen bağıyla tutarak doğru pozisyonda birleşmeye zorlar; Zhao ve ekibi bu yöntemle **%98 verim** ve **%99 enantiomerik fazlalık (ee)** bildirmiştir.
- Bu yöntemler oda sıcaklığında ve su içinde çalışabilmekte, yüksek saflıkta ürün verebilmektedir.

Kafes Katalizi: Moleküler Rahimler

2024'te JACS'ta yayımlanan çalışmada, moleküler koordinasyon kafeslerinin Michael katılmasını nasıl hızlandırdığı ortaya konulmuştur.

Milyar Kat Hızlanma

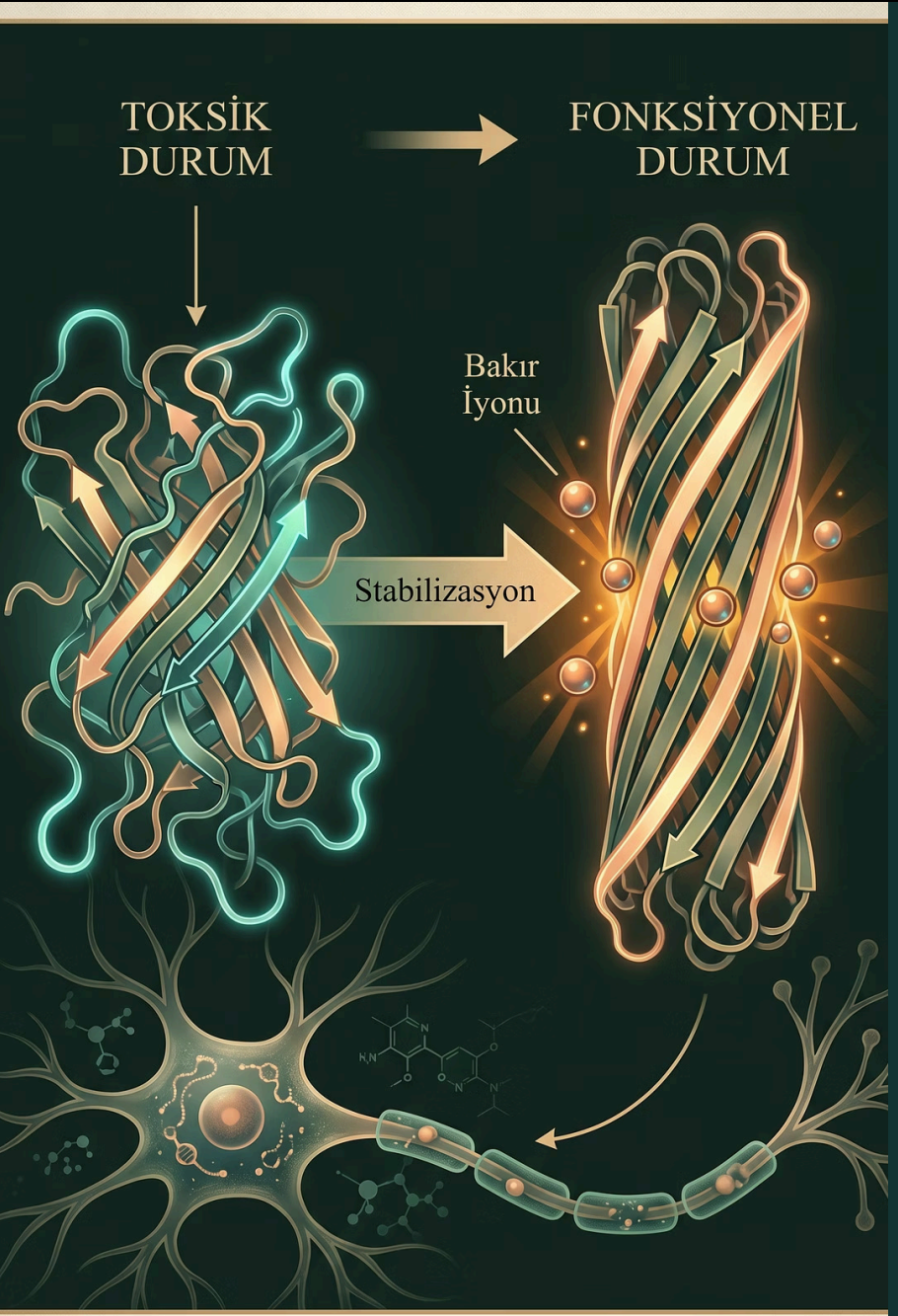
Reaktanlar bir koordinasyon kafesinin içine hapsedildiğinde, reaksiyon hızı normal çözeltiye göre bir milyar (10^9) kat artmaktadır.

Entropi ve pKa Kontrolü

Kafes entropiyi azaltır ve nükleofilin asidliğini (pKa) modüle ederek onu daha reaktif hale getirir.

Biyomimetik İlke

Bu çalışma, enzimlerin aktif bölge cebi prensibinin insan eliyle taklit edilmesinin (biyomimetik) ileri bir örneğidir.



Bakır-Amiloid Katalizi: Yeniden İşleve Kavuşturma

2024'te Fujieda ve ekibi, Alzheimer hastalığında "toksik atık" olarak bilinen amiloid fibrillerini katalizör olarak kullandı.

Yapının Kurulması

Amiloid β proteininin modifiye edilmiş bir parçası bakır (Cu) iyonlarını bağlayan yapılar oluşturuldu; bu lifler su içinde kendiliğinden bir araya gelerek (self-assembly) Michael reaksiyonunu katalizledi.

Dönüşüm

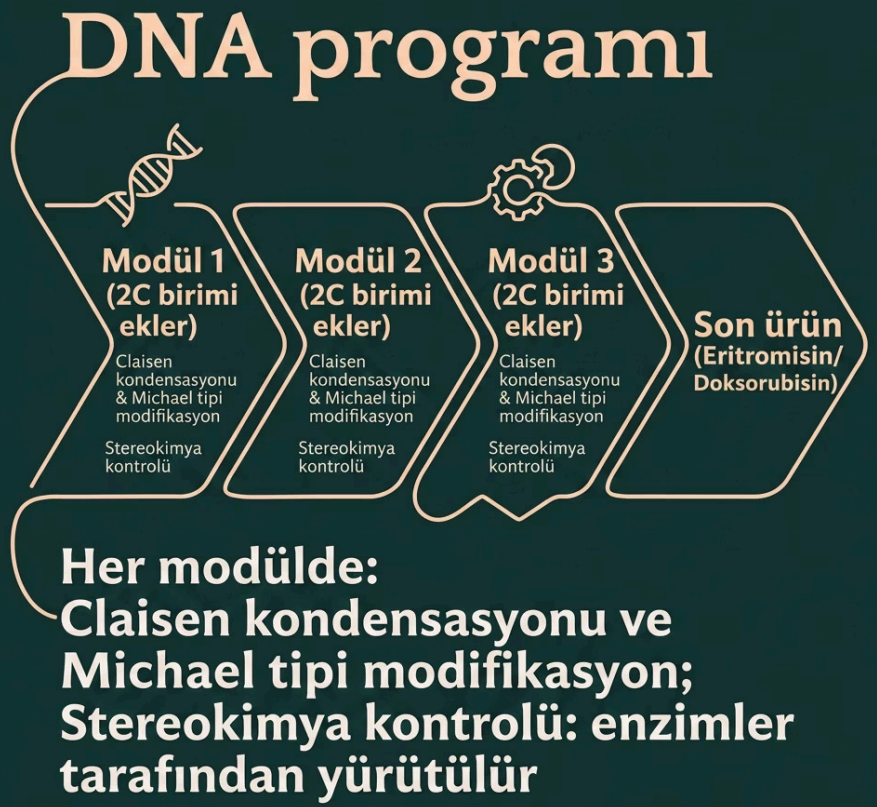
"Hastalık yapıcı" lifler asimetrik sentez kapasitesine sahip yüksek reaktif yapılara dönüştürüldü.

Genel Ders

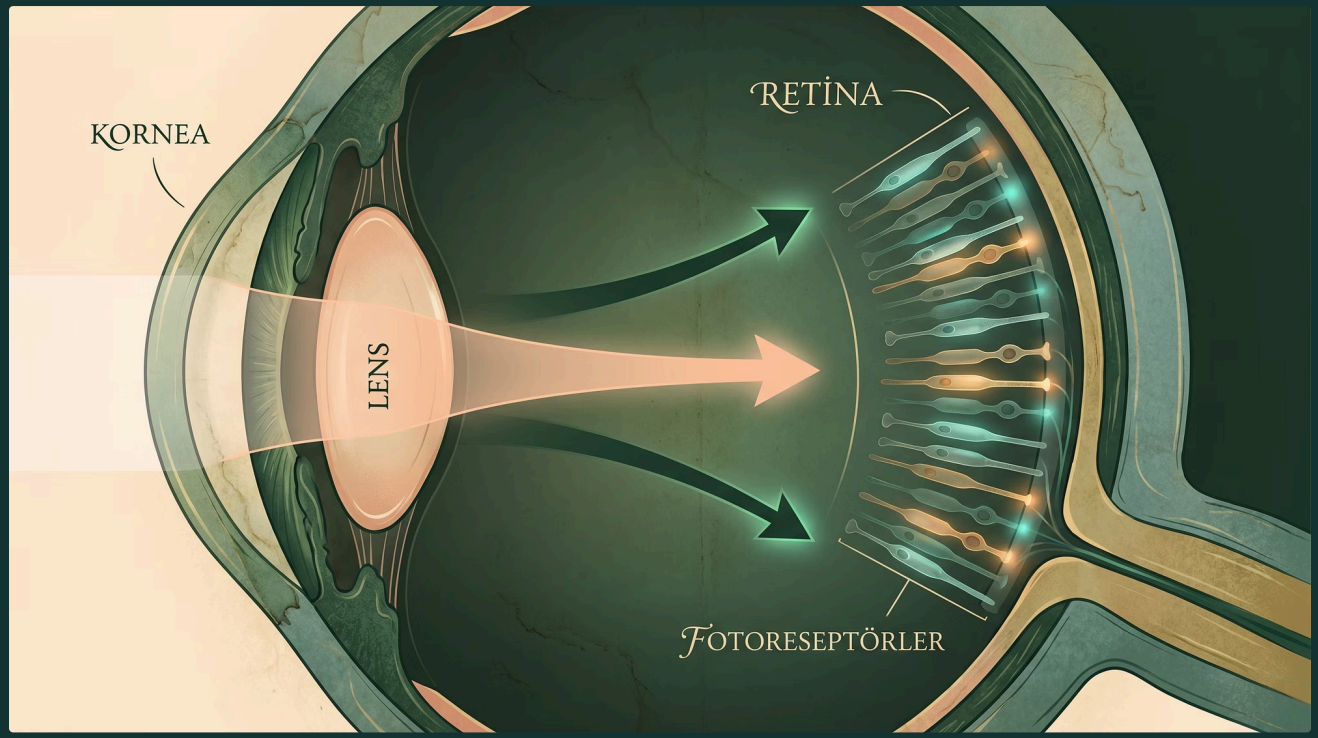
Bu bulgu, "zararlı" zannedilen yapıların bile uygun şartlarda işlevsel hale getirilebildiğini göstermektedir.

Poliketit Sentazlar (PKS): Genetik Programın Uygulanması

Eritromisin ve doksorubisin gibi antibiyotik ve antikanser ilaçlar, hücre içindeki PKS enzim kompleksleri tarafından üretilir.



- PKS enzimleri modüler bir montaj hattı gibi çalışır; her modül büyüyen zincire iki karbonlu birim ekler ve bir sonraki modüle devreder.
- Bu ekleme işlemi, özünde biyolojik bir Claisen kondensasyonu ve Michael tipi modifikasyonlardır.
- Hangi stereokimyanın oluşturulacağı, zincirin ne zaman uzatılıp ne zaman durdurulacağı DNA'ya yazılmış programı uygulayan itaatkâr işçiler olan enzimler tarafından yürütülür.



Görme Döngüsü: Işığın Kimyası

Gözün görme yeteneği, retinal molekülünün ışıkla şekil değiştirmesine dayanır; bu süreçte Michael katılması kritik bir rol üstlenir.

Retinal ve Opsin

Retinal, opsin proteinine Schiff bazı bağıyla tutturulmuştur; görme döngüsünde 11-cis'ten all-trans forma izomerleşmesi gerekir.

Michael Benzeri Etkileşimler

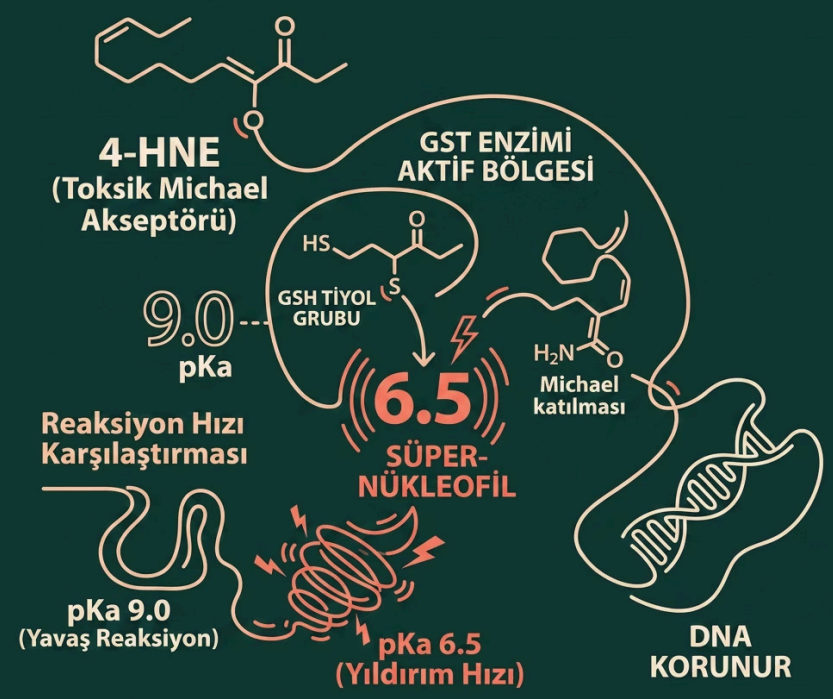
Bu dönüşümün bazı aşamalarında ve retinalin geri dönüştürülmesinde, enzimlerin nükleofilik gruplarının retinalin konjuge sistemine katılması (Michael benzeri etkileşimler) gerçekleşir.

Tek Foton Hassasiyeti

Gözdeki enzimler bu reaksiyonu o denli hassas bir şekilde düzenler ki loş ışıkta bile tek bir foton bu kimyasal tetiği çekmeye yeterlidir.

Glutatyon Sistemi: DNA Savunma Hattı

4-hidroksinonenal (4-HNE), lipid peroksidasyon ürünü güçlü bir Michael akseptörüdür; kontrolsüz kalırsa DNA'ya saldırarak kansere zemin hazırlayabilir.



GST Enziminin Rolü

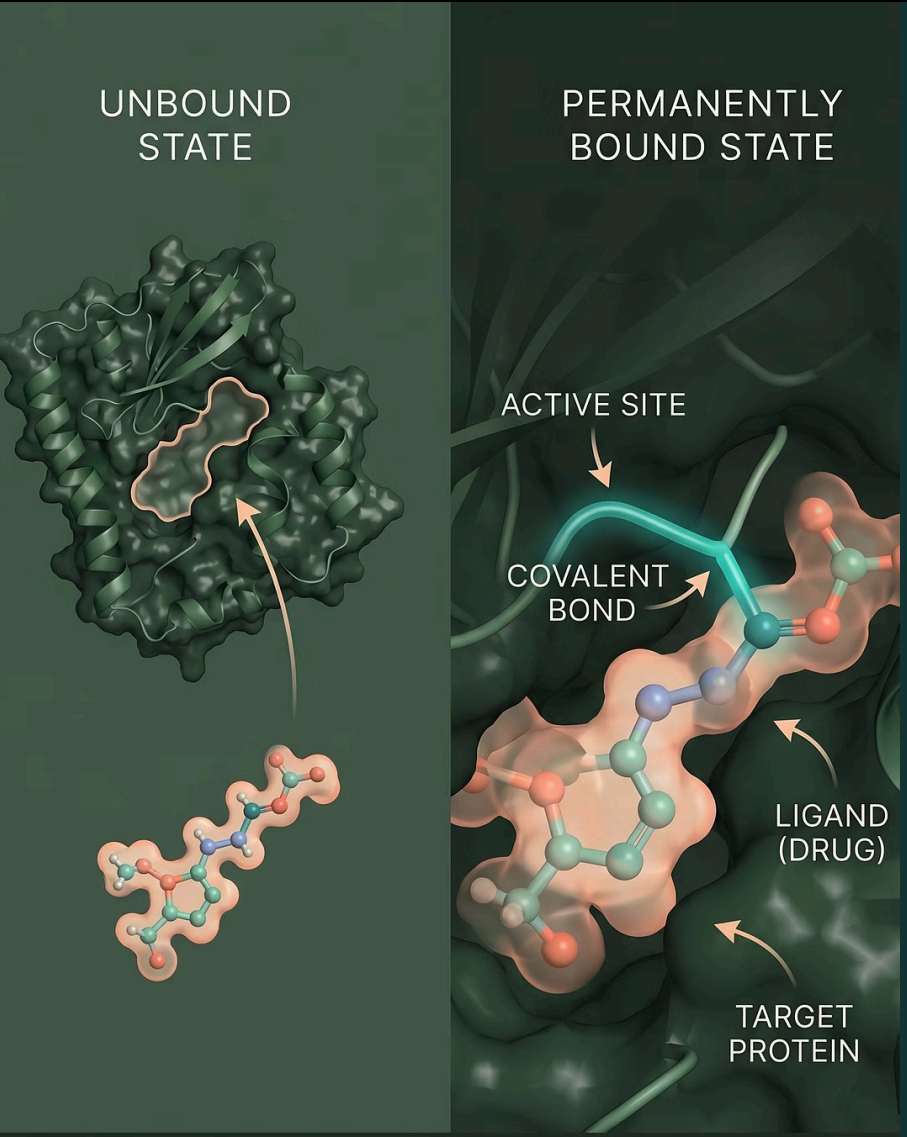
Glutatyon S-transferaz (GST) enzimi, glutatyonu (GSH) aktif bölgesine alır ve tiyol grubunun pKa değerini 9,0'dan yaklaşık 6,5'e düşürerek onu süper-nükleofil hale getirir.

Yıldırım Hızında Savunma

GSH bu sayede toksik 4-HNE molekülüne Michael katılmasıyla yıldırım hızında bağlanarak onu etkisiz kılar.

Laboratuvar Gibi Enzim

GST'nin gerçekleştirdiği bu pKa ince ayarı, enzimin bir laboratuvar gibi çalıştığının ve normalde yavaş olacak reaksiyonu hayati hıza taşıdığının göstergesidir.



MECHANISM OF ACTION: COVALENT INHIBITION
Permanent binding disrupts protein function in cancer cells.

Kovalent İlaçlar: Hedefe Kalıcı Bağlanma

Geleneksel ilaçlar hedef proteine geçici olarak bağlanır; kovalent inhibitörler ise kalıcı bir bağ kurar.

İbrutinib ve Osimertinib

Bu kanser ilaçları, üzerlerindeki akrilamid grubuna (Michael akseptörü) proteinin sistein amino asidi aracılığıyla Michael katılmasıyla kalıcı biçimde bağlanır.

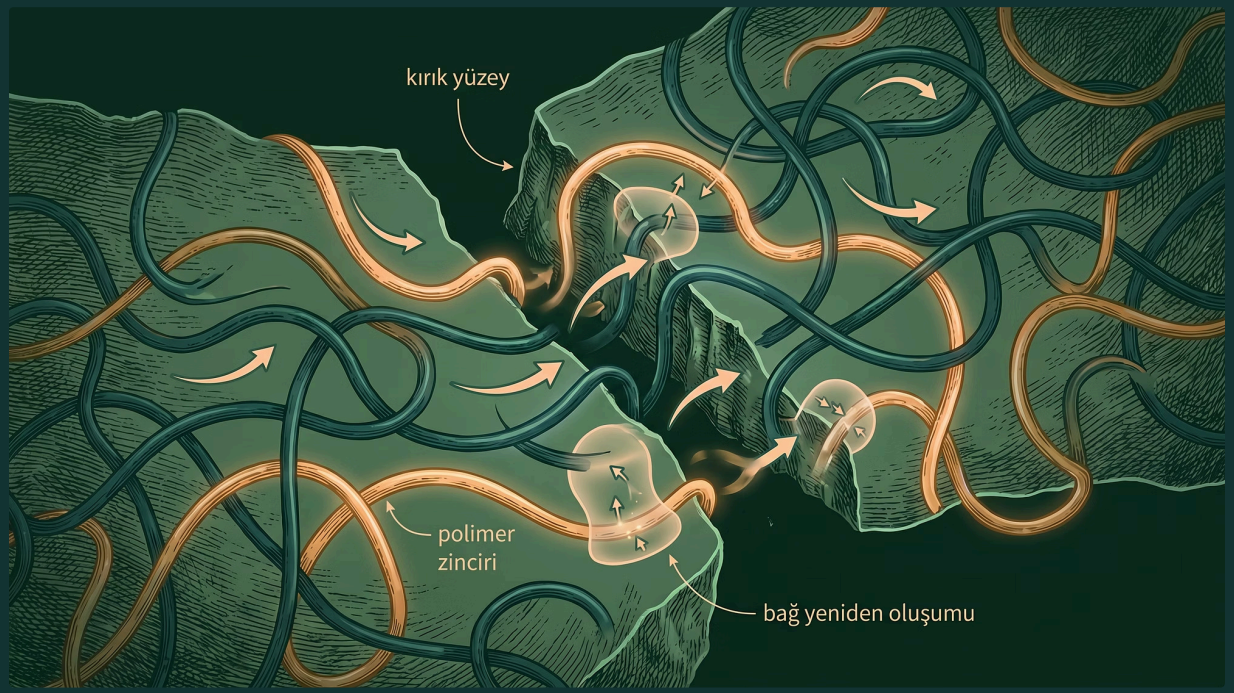
Warfarin Sentezi

Warfarin (kan sulandırıcı) sentezinde asimetrik Michael katılması kullanılır; kiral organokatalizörlerle daha etkili olan (S)-enantiomeri yüksek saflıkta üretilir.

Kovalent Stratejinin Avantajı

Kovalent bağlanma stratejisi ilacın etkinliğini artırır ve direnç gelişimini azaltır.

Kendini Onaran Malzemeler



Thia-Michael katılmasının tersinirliği, polimer biliminde yeni bir malzeme sınıfı doğurmuştur.

- Thia-Michael bağlarıyla oluşturulan polimer ağları, stres altında kopsa bile ısıtıldığında veya uygun koşullarda bağlar yeniden oluşarak malzeme kendini tamir eder.
- Bu özellik, insan derisinin iyileşme mekanizmasını taklit eden "akıllı malzemelerin" önünü açmıştır.
- Tersinir bağ yapısı, biyobozunur jel ve dinamik ağ teknolojilerinde de temel ilke olarak uygulanmaktadır.

"Moleküler Tanıma" Yanılgısı

Kimya literatüründe "moleküler tanıma" terimi, moleküllere bilinç atfetmektedir.

Bilinç Yanılgısı

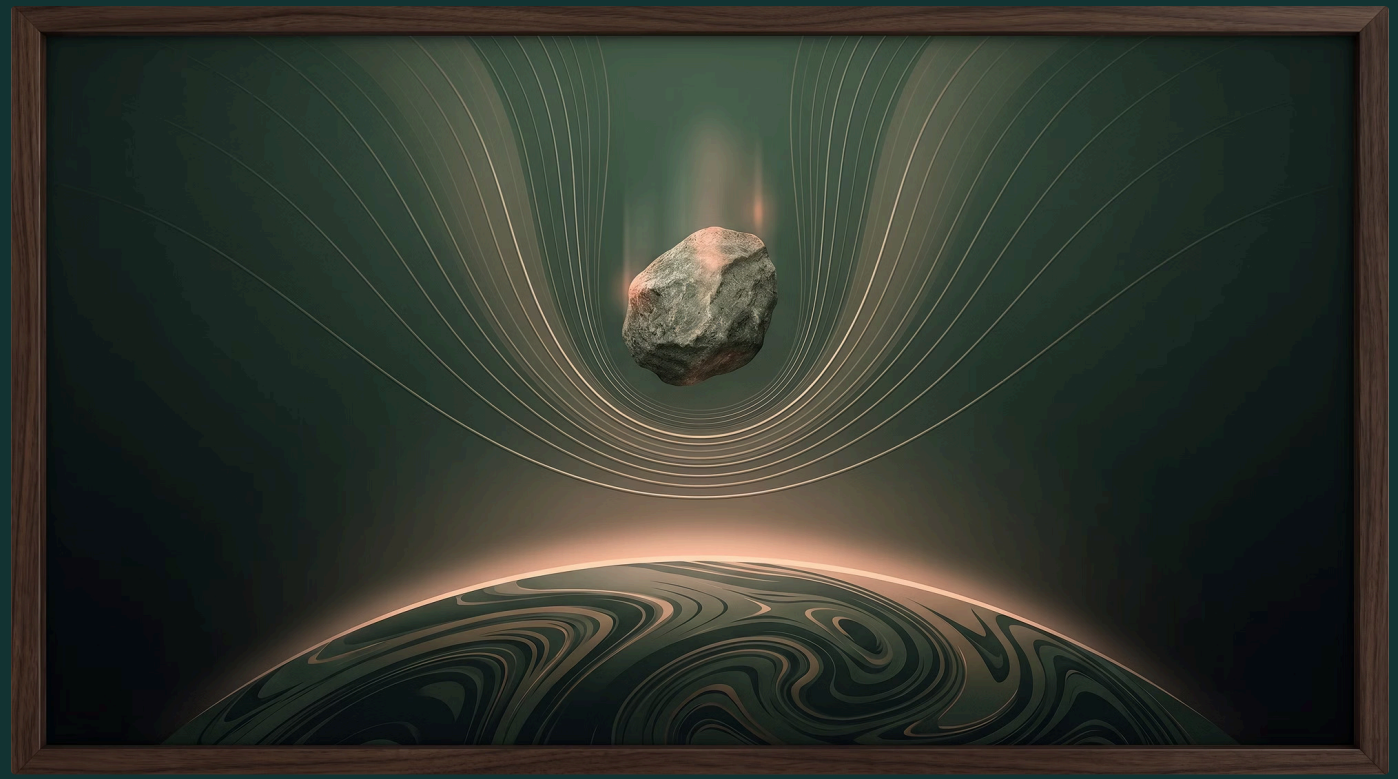
Bir molekülün "tanıması" için aklı, hafızası ve görme yetisi olması gerekir; oysa moleküller arası etkileşim tamamen geometrik ve elektrostatik bir uyumdur.

Anahtar-Kilit Metaforu

Anahtarın kilidi "tanıması" ne kadar anlamsızsa, enzimin substratı "tanıması" da o ölçüde yanıltıcıdır.

Doğru İfade

Doğru ifade şudur: anahtar ve kilit birbirine uygun olarak tasarlanmıştır — bu uyum tesadüfen değil, bir plan dahilinde konulmuştur.



"Kendiliğinden" Teriminin Sınırı

Termodinamikte ΔG < 0 olan reaksiyonlar "spontane" (kendiliğinden) olarak adlandırılır; ancak bu terim yanıltıcıdır.

Taşın Düşmesi

Bir taşın düşmesi spontanedir, fakat bunun gerçekleşmesi için yerçekimi yasası, hava sürtünmesi ve daha onlarca yasanın işlemesi gerekir.

Sahipsizlik Yanılgısı

Reaksiyonun ekstra enerjiye ihtiyaç duymaması, onun sahipsiz olduğu anlamına gelmez.

Gerçek Anlam

"Spontane" demek, "Sünnetullah kanunlarına uygun biçimde, atomlara çizilen rotada akıp giden" demektir — bu akış başıboş değil, yasalarla çevrelenmiştir.

Sentez: Atomların İtaatinden İnşaya

Michael Katılması boyunca gözlemlenen üç temel ilke bir bütün oluşturur.

Atomlar İtaatkârdır

Enolat, β-karbonuna yönlendirilirken fiziksel yasalara boyun eğer; irade değil, uyum söz konusudur.

Geometri Tesadüf Değildir

Bürgi-Dunitz açısındaki (107°) hassasiyet, moleküllerin uzayda rastgele çarpışmadığını, bir geometriye göre hareket ettiğini gösterir.

Maksatlılık Açıktır

Görme döngüsünden DNA onarımına, PKS enzimlerinden kovalent ilaçlara kadar her Michael reaksiyonu hayatın devamına hizmet eden bir amaca yönlendirilmiştir.